胃黏膜病变内镜黏膜下剥离术后病理升级的相关因素分析

高荣建，吴海丽，毕鑑红，等. 胃黏膜病变内镜黏膜下剥离术后病理升级的相关因素分析［J］. 中国全科医学，2023. ［Epub ahead of print］. DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0012

高荣建[1]，吴海丽[1]，毕鑑红[2]，康凯[2]，郭星[3]，刘娟[4]，李晓丽[5]，孟存英[1]

1.716000 陕西省延安市，延安大学附属医院消化内科

2.719000 陕西省榆林市，榆林市第一医院消化内科(榆林院区)

3.716000 陕西省延安市，延安市人民医院消化内科

4.716000 陕西省延安市，延安市中医院胃镜室

5.717300 陕西省子长市，子长市人民医院胃镜室

*通讯作者：孟存英，延安大学附属医院消化内科一病区主任，主任医师，Email:mengcunying@126.com

【摘要】 **目的** 统计陕北地区五所医院因胃黏膜病变经内镜黏膜下剥离术后的病理升级率，并分析病理升级的相关因素。**方法** 回顾性分析 2016 年 1 月 1 日至 2021 年 12 月 30 日因胃黏膜病变于五所医院行 ESD 治疗的患者的资料，计算病理升级率，并运用统计学方法分析病理升级的相关因素。**结果** 本次收集的 241 例病例，ESD 术后病理升级率为 31.54%，CIC 组的病理升级率为 32.14%，内镜下分型（OR:0.134，CI：0.029-0.617）和表面溃疡（OR：3.596，CI：1.226-10.536）与病理升级有关；LGIN 组的病理升级率为 32%，年龄（OR:3.961，CI：1.071-14.650）、内镜下分型（OR:0.331，CI：0.127-0.765）、表面发红（OR:5.830，CI：1.591-21.355）及取材数目（OR:234，CI：0.063-0.872）与其病理升级有关；HGIN 组病理升级率为 38.46%，病灶大小（OR:3.143，CI：1.003-9.852）为其病理升级的独立相关因素。**结论** 若术前活检提示为 CIC，但内镜下分型为平坦型或凹陷型，病灶有表面溃疡，应警惕病理被低估的可能；术前活检提示为 LGIN，但患者年龄＞60 岁、病灶为平坦型、病灶表面发红且取活检数目只有 1 块时，不排除术前病理被低估，必要时可行 ESD；病灶大小＞2cm 时，术前活检诊断 HGIN 的病灶很可能为 EGC，建议行 ESD。

【关键词】胃黏膜病变；内镜黏膜下剥离术；病理升级

Analysis of Related Factors of Pathological upgrading after Endoscopic Submucosal Dissection of Gastric Mucosal Lesions

GAO Rongjian[1]，WU Haili[1]，BI Jianhong[2]，KANG kai[2]，GUO Xing[3]，LIU Juan[4]，LI Xiaoli[5]，MENG Cunying[1]

1.Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an,716000,China

2.Yulin First Hospital, Yulin,719000, China

3.Yan'an People's Hospital, Yan'an,716000,China

4.Yan'an Traditional Chinese Medicine Hospital, Yan'an,716000,China

5.Zichang People's Hospital, Zichang,717300, China

*Corresponding authors：Meng Cunying, Director of the First Ward of the Affiliated Hospital of Yan'an University, Chief physician, Email：mengcunying@126.com

【Abstract】 **Objective** To investigate the pathological upgrading rate of gastric mucosal lesions after endoscopic submucosal dissection in five hospitals in Northern Shaanxi, and to analyze the related factors of pathological upgrading. **Methods** the data of patients with gastric mucosal lesions who received ESD treatment in five hospitals from January 1, 2016 to December 30, 2021 were retrospectively analyzed, the pathological escalation rate was calculated, and the related factors of pathological escalation were analyzed by statistical methods. **Results**

of the 241 cases collected this time, the pathological escalation rate was 31.54% in ESD group and 32.14% in CIC group，endoscopic classification (OR:0.134, CI:0.029-0.617) and surface ulcer (OR:3.596, CI:1.226-10.536) were related to pathological escalation; The pathological upgrading rate of LGIN group was 32%,age (0R:3.961, CI:1.071-14.650), endoscopic typing (OR:0.331, CI:0.127-0.765), redness of surface (OR:5.830, CI:1.591-21.355) and the number of samples taken (OR:234, CI:0.063-0.872) were related to its pathological upgrading; The pathological upgrading rate of HGIN group was 38.46%, and the size of lesion (OR:3.143, CI:1.003-9.852) was an independent related factor of pathological upgrading. **Conclusion** If the preoperative biopsy is suggestive of CIC, but the lesions are endoscopically classified as flat or concave with surface ulceration, they should be alert to the possibility that the pathology is underestimated; The preoperative biopsy was suggestive of LGIN, but when the patient was aged > 60 years, the lesion was flat type, the surface of the lesion was red and only 1 block was taken for biopsy, it was not excluded that the preoperative pathology was underestimated and ESD was feasible if necessary; With lesion size > 2cm, the lesion diagnosed as HGIN by preoperative biopsy was likely EGC, and ESD was recommended.

【Key words】 Gastric mucosal lesion; Endoscopic submucosal dissection; Pathological escalation

早期胃癌（EGC）通常没有症状，而症状一旦出现，往往预示着癌症晚期，所以，胃癌仍是威胁全球人民健康的重要问题。因此，胃癌的早期诊断对提高生存率至关重要，使用内窥镜检查进行胃癌筛查已经成为一种重要的方法。通过内镜筛查，我们可以尽早发现原位癌及癌前病变。内窥镜下的常规钳夹活检(CFB)通常选择萎缩、糜烂、溃疡、息肉的位置进行取样，一旦CFB病理诊断为原位癌、低级别上皮内瘤变（LGIN）、高级别上皮内瘤变（HGIN），消化内科医生通常建议患者进行内镜黏膜下剥离术(ESD)，彻底切除病变组织，防止进一步癌变。然而，CFB并不能代表整个病变，因为只有一小部分病变被取样。Lu[1]等人的研究表示，术前活检与术后病理标本符合率为68.92%，Dae[2]等人的一项研究表明，术前病理活检与ESD术后病理诊断差异率为31.1%，因此，CFB技术可能低估了胃黏膜病变的程度。尽管与手术相比，ESD的侵入性最小，但仍然存在一些潜在的并发症，包括出血或穿孔，因此，在ESD之前评估CFB的病理诊断是必要的。在本研究中，我们统计了陕北地区五所医院胃黏膜病变ESD术后的病理升级率，并分析了病理升级的相关因素。通过分析，我们可以得出存在哪些特征的病灶可能会出现病理升级，从而为临床提供一定的指导意见。

1 资料与方法

1.1 研究对象

收集 2016 年 1 月 1 日至 2021 年 12 月 30 日因胃黏膜病变行 ESD 治疗且符合入组标准的患者作为研究对象。纳入标准 (1)符合胃 ESD 的适应症及扩大适应症；(2）ESD 术前签署知情同意书；(3）ESD 术前行常规活检； 排除标准：(1)临床病理记录不完善；(2）常规病理诊断为轻度炎症，超声胃镜高度怀疑胃肠道间质瘤、异位胰腺、神经内分泌瘤，ESD 最终诊断为间质瘤、异位胰腺及神经内分泌瘤。

1.2 组织学评估

组织学诊断依据参照 WHO 肿瘤分类标准[3]和中华人民共和国卫生部胃癌诊疗规范指南[4]:低级别上皮内瘤变（LGIN）指轻度、轻-中度及中度不典型增生；高级别上皮内瘤变（HGIN）指中-重度、中度不典型增生及原位癌；早期胃癌（EGC）：指癌组织浸润深度不超过黏膜下层，无论有无淋巴结转移；进展期胃癌：指癌组织浸润深度超过黏膜下层，达到胃壁肌层或更深；在我们的研究中，病理类型分为 5 类:慢性炎性改变(CIC),包括增生性息、腺瘤性息肉；LGIN、HGIN、EGC 及进展期胃癌。

1.3 统计学方法

使用 SPSS26.0 统计学软件对数据进行统计分析及处理。单因素分析采用χ^2 检验，四格表资料当 n≥40 但有 1≤T<5 时，用四格表资料的χ^2检验的校正公式，行×列表资料中，当 1≤T<5 的格子数大于 20%时，采用 Fisher 确切概率法，有统计学意义的（P<0.05）变量纳入二分类 Logistic 回归分析模型，计算 P值、OR 值及 95%可信区间，P<0.05 具有统计学意义，多组比较采用 R×C 列联表资料的卡方检验。

2 结果

2.1 一般特征

本次研究共纳入241例病例，平均年龄为61岁，年龄大于60岁的有130例（53.9%），其中男性占比61.4%（148/241），女性占比38.6%(93/241)，幽门螺杆菌阳性者占27%(65/241)；病变位于贲门的占12.9%(31/241)、位于胃底的占2.1%（5/241）、位于胃体的占22.4%（54/241）、位于胃角的占11.6%（28/241）、位于胃窦的占51%（123/241）。

2.2 CFB与ESD术后病理结果比较

本次研究中，术前 EFB 诊断与术后病理诊断总体升级率为 31.54%（76/241）（表 1）。其中术前活检诊断为 CIC 的 84 例病灶，术后病理有 15 例诊断为 LGIN，7 例诊断为 HGIN，5 例诊断为 EGC，升级率为 32.14%（27/84）；术前诊断为 LGIN 的有 75 例，其中有 33 例维持原诊断，13 例升级为 HGIN，11 例升级为 EGC，总体升级率为 32%（24/75），有 18 例降级为 CIC，病理降级率为 24%（18/75）；术前诊断为 HGIN 的有 65 例，其中有 25 例升级为 EGC，病理升级率为 38.46%（25/65），有 16 例发生病理降级，病理降级率为 24.62%，本次研究中无病例 ESD 术后升级为进展期胃癌。

表 1　CFB 与 ESD 术后病理诊断结果比较(例)

Table 1　Comparison of pathological diagnosis results between CFB and ESD (cases)

术前病理	术后病理				病理升级例数	病理升级率（%）
	LGIN	HGIN	EGC	进展期胃癌		
CIC（84）	15	7	5	0	27	32.14
LGIN（75）	33	13	11	0	24	32
HGIN（65）	9	24	25	0	25	38.46
EGC（17）	2	0	15	0	0	0
合计					76	31.54

2.3 ESD术后病理升级的相关因素分析

将行 ESD 的病例根据术前活检诊断及术后病理诊断的差异性情况进行分组，将术后病理诊断发生升级的归为升级组，未升级的归为未升级组，分别对 CIC 组、LGIN 组及 HGIN 组进行比较，分析病理升级的相关因素。

2.3.1 病理升级的单因素分析

通过分析发现，CIC 组的病理升级与内镜下分型和表面溃疡有关；LGIN 组的病理升级与年龄、内镜下分型、表面发红、表面溃疡及取材数目有关；病变大小与 HGIN 的病理升级有关（表 2）。

表 2　CIC 组、LGIN 组、HGIN 组 ESD 术后病理升级的单因素分析（n，例）

Table 2　Single factor analysis of pathological upgrading after ESD operation in CIC group, LGIN group and HGIN group (n，cases)

因素	CIC 组			LGIN 组			HGIN 组		
	升级	未升级	*P*	升级	未升级	*P*	升级	未升级	*P*
性别									
男/女	12/15	30/27	0.483	19/5	32/19	0.155	20/5	23/17	0.062

年龄（岁）									
＞60/≤60	11/16	24/33	0.906	18/6	25/26	0.034	14/11	27/13	0.350
位置			0.747			0.717			0.155
上 1/3	3	10		2	5		8	5	
中 1/3	7	14		11	18		8	15	
下 1/3	17	33		11	28		9	20	
大小（cm）									
＞2/≤2	4/23	8/49	1.00	6/18	6/45	0.262	10/15	7/33	0.045
形态			0.001			0.020			0.470
隆起型	19	55		5	28		7	17	
平坦型	5	2		15	17		10	14	
凹陷型	3	0		4	6		8	9	
发红(有/无)	15/12	21/26	0.002	17/7	19/32	0.007	11/14	21/19	0.505
结节(有/无)	7/20	6/51	0.068	6/18	11/40	0.741	7/18	12/28	0.863
溃疡(有/无)	13/14	11/46	0.006	16/8	21/30	0.039	13/12	24/16	0.526
HP(+/-)	10/17	15/42	0.316	6/18	10/41	0.595	5/20	10/30	0.642
取材数目(块)									
1/≥2	17/10	45/12	0.120	13/11	40/11	0.031	16/9	31/9	0.237

2.3.2 病理升级的多因素分析

将单因素分析中有统计学意义的变量放入二元 logistic 回归分析模型，进行多因素分析，结果显示，内镜下分型及表面溃疡是 CIC 组 ESD 术后病理升级的独立因素；年龄、内镜下分型、表面发红及取材数目是 LGIN 组 ESD 术后病理升级的独立因素；年龄是 HGIN 组 ESD 术后病理升级的独立因素（表 3）。

表 3　CIC 组、LGIN 组、HGIN 组 ESD 术后病理升级的多因素分析

Table 3 Multifactor analysis of pathological upgrading after ESD operation in CIC group, LGIN group and HGIN group

变量	*B*	*SE*	*Wald* χ^2	*P*	*OR*	*95%CI*
CIC 组						
内镜下分型	-2.010	0.779	6.657	0.010	0.134	0.029-0.617

表面溃疡	1.279	0.549	5.438	0.020	3.595	1.226-10.536
LGIN 组						
年龄	1.377	0.667	4.256	0.039	3.961	1.071-14.650
内镜下分型	-1.168	0.459	6.473	0.011	0.311	0.127-0.765
表面发红	1.763	0.662	7.083	0.008	5.830	1.591-21.355
表面溃疡	0.339	0.612	0.307	0.579	1.404	0.423-4.660
取材数目	-1.452	0.671	4.686	0.030	0.234	0.063-0.872
HGIN 组						
病灶大小	1.145	0.583	3.859	0.049	3.143	1.003-9.852

3 讨论

本次研究中，通过对陕北地区五所医院 241 例病例的回顾性研究发现，CFB 与 ESD 术后病理诊断总体升级率达 31.54%，如果除去 CFB 诊断为 EGC 的病例，病理升级率为 33.93%，这一结果处于国内外相似研究的中位水平。

本次研究中，CFB 诊断为 CIC 的病灶 84 例，最终有 27 例发生了病理升级，其中有 5 例升级为 EGC，升级率为 32.14%，进一步单因素分析后提示病理升级与内镜下分型及表面溃疡有关，且都是发生病理升级的独立因素，相比未升级组，升级组中平坦型及凹陷型、病灶表面溃疡的病例更多，本研究中 CIC 的病理升级率稍低于国外 Baek[5]等人关于胃炎或增生 ESD 术后 43.1%的病理升级率的结果，但整体来说，针对 CIC 病变，该病理升级率较高，原因可能与以下有关：（1）最终行 ESD 治疗的 CIC 病灶为内镜医师认为有癌变潜能的病灶，是被二次选择后的病灶，尚不能代表所有 CIC 病灶的病理升级情况；（2）该病灶可能为炎症、增生及瘤变的混合病灶， EFB 只能代表活检部位的病理情况，尚不能代表整个病灶，病变可能是局限的。提示 EFB 诊断为 CIC（包括炎症、息肉等）并不能完全排除 EGC 或癌前病变的可能，对于内镜下表现为平坦型或凹陷型、表面溃疡的病例应予以重视，必要时可再次行胃镜及活检。

上皮内瘤变是明确具有癌变潜能的癌前病变，分为 LGIN 和 HGIN，HGIN 目前推荐行内镜行黏膜下切除术（EMR）或内镜黏膜下剥离术（ESD）进行治疗，对于 LGIN，我国推荐随访或手术治疗[6]，无病理升级相关因素者随访，有病理升级相关因素者行 ESD 治疗。但对于病理升级的相关因素，尚无明确标准。国外 Lim 等的研究中[7]，上皮内瘤变 ESD 术前术后病理诊断一致率为 31.7%（587/1850），其中 LGIN 的病理升级率为 24.0%，HGIN 的病理升级率为 52.7%，LGIN 病理升级的相关因素为病变最大直径＞1.8 cm（P=0.001）、表面不平整（P=0.014）和内镜下分型为凹陷型（P=0.001）；国外 Choi[8]等人关于 HGIN 的 ESD 术前术后病理诊断准确性的比较研究显示，病理诊断的升级率为 66.5%，表面溃疡(OR 4.151)、表面结节(OR 5.582)、表面发红(OR 2.926)、病变位于胃上三分之一(OR 3.894)为发生病理升级的相关因素。我国吴世明等人[9]的研究中，术前诊断为 LGIN 的病灶 ESD 术后病理升级率为 29.5%，表面发红及表面溃疡与 ESD 术后病理升级有关(P<0.05）。我国李志贵等人的研究显示[10]，活检数目少、病灶直径＞1cm、病灶为隆起型、溃疡型是 EGC 漏诊为 HGIN 的相关因素。我国陈铁凡[11]等人的研究提示，术前 EFB 诊断为 HGIN 的病灶，ESD 术后病理升级率为 50.4%，病变直径大于 3 cm（OR，261）及男性（OR，3.371）为出现病理升级的相关因素。

本次研究中 EFB 诊断 LGIN 的病变行 ESD 术后发生病理升级的占 32%，分别对性别、年龄、病变部位、

病灶大小、内镜下分型、表面发红、表面结节、表面溃疡、HP、取材数目进行分析，最终发现病理升级与年龄＞60 岁、内镜下分型为平坦型、表面发红、表面溃疡及取材数目有关，进一步多因素分析之后发现年龄＞60 岁、内镜下分型为平坦型、表面发红、取材数目为 LGIN 病理升级的独立相关因素。术前 EFB 诊断为 HGIN 的病灶，行 ESD 术后有 38.46%的病例发生病理升级，病变大小为病理升级的独立相关因素。本次研究结果，总体病理升级率 31.54%处于国内外相关研究结果的中等水平，病理升级的相关因素也与其研究结果相似。所以，对于术前活检为 LGIN 的病灶，若患者年龄＞60 岁、内镜下呈平坦型、表面发红应予以重视，必要时可予以行 ESD 切除；对于 EFB 诊断为 HGIN 的病灶，若病灶大小＞2cm，应警惕癌变可能。

EFB 与 ESD 术后病理结果并不完全吻合，国内外研究均有报道，结合临床实际工作情况，病理升级可能有以下原因：（1）内镜及病理医师原因：本次所有结果为病例中获取，部分病例于县级医院行术前活检，于上级医院行 ESD 后进行术后标本的病理诊断，县级医院内镜及病理医师可能在诊断中缺乏经验，国外 HOSOKAWA[12]等的研究发现有 10 年工作经验的内镜医师 EGC 的漏诊率仅为仅为 19.5%，而不足 10 年的达 32.40%，我国李志贵等[10]的研究也证实了这一结果；（2）病灶原因：该病灶可能为点状病灶，且可能存在病变分布不均匀的情况，而 EFB 只能钳夹小块病灶，不能完全代表整个病灶；（3）活检标本原因：我们进行活检时，一般钳夹的病灶都较小，且通常只能钳夹到病灶黏膜层及固有层，甚少到达黏膜肌层，但是，Jeon[13]等的研究提示，大钳活检并不能增加活检的准确性，而是通过增加活检数目。我们的临床工作中，可能存在活检块数不足的情况，有报道显示，如果有 7 个内镜活检样本可用，则晚期胃癌的诊断率> 98%[14]，但对于胃浅表肿瘤，尤其是小病变，多次内镜活检可能是内镜切除的障碍，因为黏膜下纤维化是由内镜活检诱导的[15]，而黏膜下纤维化是 ESD 术后穿孔的主要危险因素。基于此，《中国早期胃癌筛查及诊治共识意见》中提出，若病灶直径大于 1cm，至少取 2 块标本，病灶直径每增加 1cm，则增加 1 块标本，当病变倾向于晚期癌症时，应避开坏死区域并收集 6-8 片标本，标本应尽量大，深度应达黏膜肌层，在实际临床工作中，由于病变存在表面溃疡或病灶位置取活检困难等原因，会出现活检数目不够或者深度不够的情况。（4）诊断标准差异的原因：据报道[16]，日本和西方病理学家分别对 35 个可疑早期肿瘤病变的胃活检和切除标本进行诊断，西方病理学家只在不到 50%的标本中诊断出疑似或确诊癌症，但日本胃肠病理学专家在超过 80%的标本中诊断出疑似或确诊癌症。如此，内镜及病理医师应积极提高操作及诊断水平，对于表面发红、表面溃疡、平坦型病变的病例应予以足够重视，并严格按照指南要求取活检，数目及深度都应符合要求，并积极与病理医师沟通，避免漏诊，且可对部分重点病理运用放大及染色内镜，以更好地观察病灶、提高活检的代表性。

本次研究还是具有一定的不足之处，首先，本研究为回顾性研究，存在固有的选择性偏差，数据相对局限；其次本次纳入的资料中，无放大、染色内镜及超声内镜结果，得出的结论具有一定的局限性。未来，我们将扩大研究中心，增加病例数量，并将放大、染色及超声内镜结果纳入研究，以提高资料代表性。

参考文献

[1]. Lu, C., et al., Retrospective study: The diagnostic accuracy of conventional forceps biopsy of gastric epithelial compared to endoscopic submucosal dissection (STROBE compliant). Medicine (Baltimore), 2016. 95(30): p. e4353.

[2]. Ryu, D.G., et al., Pathologic outcomes of endoscopic submucosal dissection for gastric epithelial neoplasia. Medicine (Baltimore), 2018. 97(33): p. e11802.

[3]. Kushima, R., The updated WHO classification of digestive system tumours-gastric adenocarcinoma and dysplasia. Pathologe, 2022. 43(1): p. 8-15.

[4]. National, H.C.O.T., Chinese guidelines for diagnosis and treatment of gastric cancer 2018 (English version). Chin J Cancer Res, 2019. 31(5): p. 707-737.

[5]. Baek, I.H., et al., What Is Most Important to the Endoscopist for Therapeutic Plan? Morphology versus Pathology: A Nationwide Multicenter Retrospective Study in Korea. Am Surg, 2018. 84(5): p. 644-651.

[6]. 柴宁莉等，胃低级别上皮内瘤变规范化诊治专家共识(2019,北京). 中华胃肠内镜电子杂志，2019. 6(02): 第 49-56页.

[7]. Lim, H., et al., Discrepancy between endoscopic forceps biopsy and endoscopic resection in gastric epithelial neoplasia. Surg Endosc, 2014. 28(4): p. 1256-62.
[8]. Ryu, D.G., et al., Clinical outcomes of endoscopic submucosa dissection for high-grade dysplasia from endoscopic forceps biopsy. Gastric Cancer, 2017. 20(4): p. 671-678.
[9]. 吴世民, 胃黏膜常规活检与内镜黏膜下剥离术诊断准确性的前后对比研究, 2017, 浙江大学. 第 48页.
[10]. 李志贵与邱钧, 76例内镜活检诊断胃高级别上皮内瘤变漏诊胃癌的原因分析. 实用医学杂志, 2019. 35(12): 第1979-1983页.
[11]. 陈铁凡, 胃黏膜高级别上皮内瘤变内镜黏膜下剥离术后病理升级的对比研究, 2020, 苏州大学.
[12]. Hosokawa, O., et al., Difference in accuracy between gastroscopy and colonoscopy for detection of cancer. Hepatogastroenterology, 2007. 54(74): p. 442-4.
[13]. Jeon, H.K., et al., A randomized trial to determine the diagnostic accuracy of conventional vs. jumbo forceps biopsy of gastric epithelial neoplasias before endoscopic submucosal dissection; open-label study. Gastric Cancer, 2014. 17(4): p. 661-8.
[14]. Graham, D.Y., et al., Prospective evaluation of biopsy number in the diagnosis of esophageal and gastric carcinoma. Gastroenterology, 1982. 82(2): p. 228-31.
[15]. Tsuboi, K., et al., Liver metastases of a minute rectal carcinoid less than 5mm in diameter: a case report. Hepatogastroenterology, 2004. 51(59): p. 1330-2.
[16].Schlemper, R.J., Y. Kato and M. Stolte, Review of histological classifications of gastrointestinal epithelial neoplasia: differences in diagnosis of early carcinomas between Japanese and Western pathologists. J Gastroenterol, 2001. 36(7): p. 445-56.